LEUKÄMIE IM KINDESALTER

- FRÜHER UND HEUTE -

ANALYSE VON 255 PATIENTEN

HOLGER HASSELBRING

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546011_0089

Aus der Hämatologischen Abteilung (Vorsteher: Priv.Doz.Dr.F.Lampe
der Kinderklinik der Universität München
(Direktor: Prof.Dr. K.Betke)

L E U K Ä M I E I M K I N D E S A L T E R

- F R Ü H E R U N D H E U T E -

ANALYSE VON 255 PATIENTEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Holger Hasselbring
München
1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

I. Berichterstatter: Priv.Doz. Dr. med. F. Lampert

II. Berichterstatter: Prof.Dr.med. K. Betke

Tag der mündlichen Prüfung: 21. 12. 1972

Disposition

Seite:

Einleitung 1

Hauptteil

A - Analyse von 255 Krankenblättern - Hinweise zur Ätiologie der Leukämie bei Kindern

1) Aufnahmen 5
2) Einteilung 8
3) Geschlecht 8
4) Konnatale Leukämie 8
5) Mongolismus und Leukämie 12
6) Häufigkeit der Leukämie (Altersverteilung) 13
7) Alter der Mütter 15
8) Geburtenreihenfolge 16
9) Monatsverteilung 17
10) Familienanamnese 18
11) Viruskrankheiten vor Krankheitsausbruch 19

B - Behandlungsfortschritte der Leukämie bei Kindern in den letzten 30 Jahren

1) Überlebenszeit (früher-- heute) 20
2) Langzeitremissionen, Heilungen 22
3) Wirksamkeit der Chemotherapie 24
4) BCG-Impfung, Tuberkulose 25
5) Prognose des Krankheitsverlaufs in Abhängigkeit zur Anfangs-Leukozytenzahl 26
6) ZNS-Leukämie 26
7) Todesursachen 27

Diskussion (zu Hauptteil B)

1) Mittlere Überlebenszeit, 5-Jahres-Heilungen 28
2) Immunotherapie? 31
3) Prognose des Leukämieverlaufs 32
4) Behandlung der ZNS-Leukämie 33

Zusammenfassung 35

Literaturverzeichnis 37

E I N L E I T U N G

An Leukämie sterben etwa 5oo Kinder jährlich in der Bundesrepublik. Die Leukämie ist im Kindesalter die häufigste Todesursache, ausgenommen Unfälle.

Die vorliegende Arbeit versucht in ihrem ersten Teil anhand von 255 Krankengeschichten von Leukämiekindern einige Hinweise, die sich in dieser klinisch-statistischen Zusammenstellung zeigen, zu der noch weitgehend unklaren Ätiologie dieser Krankheit zu geben.

Der zweite Teil zeigt die Behandlungsfortschritte der letzten 3o Jahre auf; außerdem soll eine Bilanz gezogen werden, indem die Ergebnisse der Jahre seit 1965 mit den an anderen Orten erzielten Behandlungserfolgen verglichen werden, bevor ein neues Therapieschema nach PINKEL diskutiert wird.

In der Behandlung der noch in den 4oer-Jahren in wenigen Wochen zum Tode führenden akuten Leukämie haben sich in den letzten zwei Jahrzehnten drei entscheidende Neuerungen gezeigt:

Der erste Durchbruch kam 1948 mit der Einführung der Folsäureantagonisten durch FARBER, gefolgt später von anderen antileukämisch wirkenden Mitteln wie

Prednison, 6-Mercaptopurin, Cyclophosphamid und Vincristin R . Man erzielte damit erstmals Remissionen[x], d.h. eine partielle und temporäre Zerstörung der leukämischen Zellpopulation. Der zweite entscheidende Schritt war die Anwendung dieser Chemotherapeutika in wirksameren Kombinationen in den 6oer-Jahren. Die Remissionsquote bei der akuten lymphoblastischen Leukämie wurde dadurch auf 9o % gehoben, und durch konsequente cytostatische Weiterbehandlung eine durchschnittliche Überlebenszeit von zwei bis drei Jahren erzielt. Erstmals wurden auch vereinzelt Langzeitremissionen über fünf Jahre hinaus beobachtet, die auch nach Absetzen der Therapie bestehen blieben. Der dritte wichtige therapeutische Zusatz ist die von PINKEL und Mitarbeitern seit 1967 angewandte prophylaktische Bestrahlung des Zentralnervensystems in ausreichender Dosierung (2.4oo rd) zur Verhinderung einer späteren Leukämie des Zentralnervensystems.

Die ZNS-Leukämie tritt heute, bedingt durch die längeren Remissionszeiten, in etwa der Hälfte der Fälle im späteren Verlauf der Krankheit bei voller hämato-

---

x) Eine Remission ist gekennzeichnet durch das Fehlen von Leukämiesymptomen, einem normalen Blutbild, ausgenommen der cytostatisch bedingten Granulo- und Thrombozytopenie, und einem Knochenmark mit weniger als 5 % Paralymphoblasten oder Stammzellen.

logischer Remission auf und ist infolge der Rezidivneigung[x] das größte Hindernis auf dem Wege zur Dauerheilung. Durch die Anwendung aller heutigen Therapiemöglichkeiten hat ein Kind mit akuter lymphoblastischer Leukämie eine Chance von etwa 2o%, "geheilt" [xx] zu werden, d.h. ohne Behandlung 5 - 1o Jahre nach Erkrankung ohne Leukämiezeichen in "anhaltender vollständiger Remission" zu sein.

Die Einteilung der Leukämieformen richtet sich nach der Zellmorphologie im Knochenmark. Im Kindesalter (0 - 15 Jahre) ist die Mehrzahl der Leukämien akut, d.h. vom unreifzelligen Typ. Die akute lymphoblastische Leukämie ist in über 8o % der Fälle bei Kindern die häufigste Leukämieart. Das Blutbild wird hier im allgemeinen von einkernigen, unreifen Zellen beherrscht, deren Kern-Plasma-Relation zugunsten des Kerns verschoben ist. Sie wird von den anderen Leukämieformen cytologisch unterschieden an fehlender Cytoplasmagranulierung bzw. Auerstäbchen und fehlender monozytoider bzw. myelozytoider Kerndifferenzierung sowie klinisch an dem sofortigen Ansprechen der Chemotherapie mit einer Remissionsrate von über 9o %. Die Zellen sind extrem unreif sowie peroxydasenegativ.

Eine chronische lymphatische Leukämie kommt im Kindesalter nicht vor.

---

x) Ein Rezidiv wird diagnostiziert bei mikroskopisch faßbarem Auftreten von Leukämiezellen im Knochenmark oder im Liquorsediment oder Leukämie-Infiltrationen anderer Organe.

xx) Eine 5-Jahres-Heilung bedeutet anders als bei einem 5-Jahres-Überleben, daß der Patient nach Behandlungsbeginn 5 Jahre lang kontinuierlich frei von jeglichen Leukämiezeichen war und weder im Knochenmark noch Zentralnervensystem noch anderen Organen eine Leukämiezellpopulation aufweist.

Die akute myeloische Leukämie läßt reifere Formen oft mit peroxydasepositiven Promyelozyten erkennen. Die Blasten haben Granula bzw. Auerstäbchen im Cytoplasma.

Die akute Monozytenleukämie ist gekennzeichnet durch eine überwiegende Anzahl von Monozyten, die viel Cytoplasma haben, welches bei Pappenheimfärbung mäßig blau ist und eine feine Granulierung besitzt. Die Kerne sind oft bizarr verkrümmt, das Chromatin ist spitzenartig und netzförmig und die Nucleoli sind in jugendlicher Form vorhanden. Cytochemisch weisen die Zellen eine positive Esterasereaktion auf.

Die chronische myeloische Leukämie macht etwa 1 - 5 % der kindlichen Leukämien aus.
Sie ist die einzige bisher bekannte Neoplasie mit einer konstanten Chromosomenaberration. Im Kindesalter können ein infantiler und ein Erwachsenentyp der chronischen myeloischen Leukämie unterschieden werden. Für den adulten Typ ist das Philadelphia-Chromosom (Ph-1-Chromosom), das nach seinem Entdeckungsort bezeichnet wird, spezifisch. Das Ph-1-Chromosom entsteht durch den Verlust von ca. 4o % der Substanz des Chromosoms Nr. 22. Die Ph-1-positive Gruppe ist prognostisch günstiger zu beurteilen als der infantile Typ (= Ph-1-negativ) (HOSSFELD und SANDBERG, 197o).

Mit Hilfe cytogenetischer Methoden ist auch die Unterscheidung akuter lymphatischer von akuter myeloischer Leukämie manchmal möglich. Die Chromosomenanalyse leukämischer Blasten deckt oft eine numerische Anomalie auf. Die akute lymphoblastische Leukämie zeichnet sich durch Hyperdiploidien aus, während bei der akuten myeloischen Leukämie sowohl hypodiploide wie hyperdiploide Chromosomensätze vorkommen (SANDBERG, 1968). Da hyperdiploide Chromosomensätze bei akuter myeloischen Leukämien meist mit einer Chromosomenzahl bis zu 48 einhergehen, sprechen Zelllinien mit mehr als 5o Chromosomen für das Vorliegen einer akuten lymphatischen Leukämie (LAMPERT, 1968; HELLRIEGEL und PFEIFFER, 1969a).

H A U P T T E I L

A - ANALYSE VON 255 KRANKENBLÄTTERN HINWEISE ZUR ÄTIOLOGIE DER LEUKÄMIE BEI KINDERN

A u f n a h m e n :

Zwischen 1940 und 30.6.1971 (die Unterlagen der Jahre 1950 sowie 1953 - 1956 waren in dem Archiv nicht mehr vorhanden) wurden 255 Kinder - bis zu 15 Jahre alt - mit Leukämie im Dr. von Hauner'schen Kinderspital zu München behandelt. Zur Vervollständigung der aus den Unterlagen nicht ersichtlichen Daten wurden über 50 Eltern bzw. Hausärzte der Kinder angeschrieben.

Die Aufnahmefrequenz neu-diagnostizierter Patienten mit Leukämie (siehe Tabelle 1) lag in den 40er-Jahren bei knapp 7 Patienten, in den Jahren danach bis 1966 bei etwa 10 Patienten jährlich, stieg dann seit 1967 auf fast die doppelte Zahl an, während die gesamt-stationäre Aufnahmefrequenz die ganze Zeit über sich nie wesentlich änderte. (Die in der Rubrik "gesamte stationäre Aufnahmen" genannten Zahlen beziehen sich sowohl auf pädiatrische als auch auf kinderchirurgische Patienten.)

Tabelle 1

Jahr	neu-aufgenommene Kinder mit Leukämie	gesamte stationäre Aufnahmen (soweit bekannt)
1940	7	?
1941	8	?
1942	2	?
1943	6	?
1944	7	?
1945	5	?
1946	6	?
1947	8	4.656
1948	7	?
1949	10	5.005
1951	13	4.885
1952	11	4.885
1957	4	4.779
1958	8	4.500
1959	11	4.727
1960	9	3.319
1961	10	4.184
1962	11	4.292
1963	6	4.557
1964	11	4.683
1965	8	4.778
1966	10	4.540
1967	15	4.402
1968	21	4.541
1969	18	4.540
1970	19	5.170
1971 (-30.6.)	4	-
zusammen:	255	

Die Frage, ob die Leukämie in allen Ländern im Kindesalter zunimmt, ist nicht ohne weiteres zu bejahen. AMBS und JANSEN (1970) fanden von 1932 - 1964 einen Anstieg der Leukämiehäufigkeit bei bis zu 14-jährigen Kindern von 2 auf fast 4 pro 100.000 Einwohnern in Bayern. FRAUMENI und MILLER (1967) hingegen beobachten seit 1961 eine Abnahme der Leukämie in den USA, besonders bei Kindern zwischen 1 und 4 Jahren. Die Ursachen hierfür suchen sie darin, daß hohe Strahlenbelastungen in der Medizin heute besser vermieden werden als früher - ein Zusammenhang zwischen Leukämiehäufigkeit und Röntgenstrahlenbelastung z.B. ist heute unumstritten. Ein Grund sei aber auch, wie sie selbst betonen, die durch eine verbesserte Therapie hervorgerufene Abnahme der Mortalitätsrate, und gerade diese diente ihnen als Arbeitsunterlage. Auch unsere seit 1967 - zusammenfallend mit der Neubesetzung der Klinikleitung - sprunghaft angestiegenen Zahlen haben nicht genügend Aussagekraft, um diese Frage zu entscheiden. Mögliche Gründe für den Anstieg der Aufnahmezahlen mögen bessere Diagnosestellung, verbesserte Infektionsbekämpfung in der präleukämischen Phase, vermehrte Aussetzung von umweltbedingten leukämiefördernden Faktoren sein; viele Patienten wurden jedoch auch in den letzten Jahren von kleineren Krankenhäusern hierher überwiesen.

E i n t e i l u n g :

Von 255 Leukämiefällen waren

221 akute lymphoblastische Leukämien (ALL) = 87,o %
3o akute myelo-monozytäre Formen (AML) = 11,4 %
4 chronische myeloische Leukämien (CML) = 1,6 %

G e s c h l e c h t :

Von den 255 Kindern waren 151 Knaben und 1o4 Mädchen; das männliche Geschlecht überwog das weibliche mit einem Faktor von 1,45. Diese Zahlen demonstrieren das allgemein bekannte Überwiegen des männlichen Geschlechts bei allen Leukämietypen sehr deutlich. FRAUMENI (1971) berichtet von 71o Knaben bei 1.263 Kindern mit akuter Leukämie, das entspricht einem Faktor von 1,28. AMBS (1966) ermittelte ein Verhältnis von 3 : 2 zugunsten des männlichen Geschlechts, und auch TURKSON (1966) fand nur 39 % Mädchen bei 251 Leukämiekindern.

K o n n a t a l e L e u k ä m i e :

Wir selbst haben 6 Kinder mit konnataler Leukämie gefunden. Als Kriterium für die konnatale Leukämie wählten wir, daß die Diagnose noch während des ersten Lebensmonats gestellt wurde.

Fall 1 : D.L., Mädchen, geb. 12.3.52
Bei Diagnosestellung war das Kind ein Monat alt. Die Leukozytenzahl betrug vor Therapiebeginn 96.000, davon waren 97 % Lymphozyten. Befall von Leber, Milz, und Lymphknoten. Mit 3 Monaten Exitus letalis, die Sektion bestätigte die Diagnose einer akuten lymphatischen Leukämie.

Fall 2 : G.N., Knabe, geb. 28.6.64
Mongoloides Kind (47, XY, 21^{+}). Mit 2 Wochen Diagnose einer angeborenen Leukämie vom myeloischen Typ. Blutbild: 60.000 Leukozyten, davon 69 % Blasten. Befall von Leber, Milz und Lymphknoten. Exitus letalis nach 4 Monaten. Keine Sektion.

Fall 3 : A.G., Mädchen, geb. 5.11.64
Während der Geburt des Kindes wurde eine Röntgenaufnahme gemacht, da die Geburt stockte. Seit Geburt Tumor auf rechter Wange, der 3 Wochen nach Geburt zu wachsen begann. Probeexcision aus Tumor ergab Sarkom aus retikulärer oder Stammzellreihe. Blutbild: 165.?oo Leukozyten, davon 68 % Blasten, bestätigte die Diagnose einer angeborenen Leukämie vom myeloischen Typ. Befall von Leber, Milz und Lymphknoten. Nach 4 Monaten Exitus letalis. Keine Sektion.

Fall 4 : C.M., Knabe, geb. 19.6.67 (Italiener)
Mit 10 Tagen Knötchen auf der Brust; schon damals wurde in Messina eine lymphatische Leukämie fest-

gestellt. Das Blutbild von damals ist nicht bekannt. Organbefall: Lymphknoten; ein Jahr später trat ein Befall des Zentralnervensystems hinzu. Seit Oktober 68 Behandlung im Dr. v. Hauner'schen Kinderspital, München. Exitus letalis mit nahezu 1 1/2 Jahren! Keine Sektion.

Fall 5 : G. R., Mädchen, geb. 22.7.69
Symptome seit Geburt, Diagnose im 1. Lebensmonat. Blutbild: 208.000 Leukozyten, davon 99 % Blasten. Befall von Leber, Milz und Lymphknoten. Exitus letalis nach 5 Wochen. Bei der Sektion wurde die Diagnose einer akuten myeloischen Leukämie bestätigt (Vorherrschen von Zellen des Promyelozytentyps im Femur).

Fall 6 : I.M., Mädchen, geb. 26.9.69
Diagnose im 1. Lebensmonat. Blutbild unbekannt. Exitus letalis mit 4 Wochen. Die Sektion bestätigte eine akute lymphatische Leukämie.

Tabelle 2 : KONNATALE LEUKÄMIE

Fälle	Alter bei Diagnose	Alter beim Tod	Typ	Sektion	Besonderheiten
1 weibl.	4 Wochen	3 Mon.	lymphat.	ja	-
2 männl.	2 Wochen	4 Mon.	myeloisch	nein	mongoloides Kind
3 weibl.	3 Wochen	4 Mon.	myeloisch	nein	während der Geburt wurden Röntgenaufnahmen gemacht
4 männl.	10 Tage	1 1/2J.!	lymphat.	nein	ZNS-Befall nach 1 Jahr
5 weibl.	4 Wochen	5 Wochen	myeloisch	ja	-
6 weibl.	1 Monat	1 Monat	lymphat.	ja	-

Je nach Kriterien variiert die Anzahl der bisher beschriebenen Fälle von konnataler Leukämie. PIERCE (1959) stellte 45 Fälle zusammen, die nach Auftreten des ersten Symptoms in 3 Gruppen (Geburts-, Neugeborenenperiode und zwischen 3. und 6. Lebenswoche) eingeteilt wurden. GAILLARD und Mitarbeiter (1961) stellten nach ähnlichem Prinzip 7o Fälle zusammen, WERNER (1966) 29 Fälle. Sein Kriterium war, daß die Diagnose am ersten Lebenstag klinisch und hämatologisch gesichert und später durch Sektion bestätigt sein mußte.

Von 6 Säuglingen mit konnataler Leukämie dieser Klinik lebte einer 1 1/2 Jahre. Dies ist insofern erstaunlich, als 4/5 aller Säuglinge mit konnataler Leukämie eine Lebenszeit von weniger als einem Monat haben (BÜHLER und LANDOLT, 1969). Die gleichen Autoren verweisen auch auf die Möglichkeit einer leukämoiden Reaktion, die fälschlicherweise für eine konnatale Leukämie gehalten werden kann. Wenn auch in diesem Fall die Diagnose nicht durch eine Autopsie belegt werden konnte, so spricht doch der ZNS-Befall nach einem Jahr für die Richtigkeit der in Italien im Alter von 1o Tagen gestellten Diagnose.

In manchen Fällen kann die Chromosomen-Analyse differenzieren zwischen leukämoider Reaktion und Leukämie. Das Vorliegen von Extrachromosomen oder das Vorhandensein struktureller Aberrationen spricht für eine Hämoblastose. Das Vorliegen des "regelrechten" Karyotyps schließt eine Leukämie jedoch nicht aus (HELLRIEGEL et al., 1969b).

Mongolismus und Leukämie:

Eine Prädisposition mongoloider Kinder, an Leukämie zu erkranken, ist heute unumstritten und seit langem bekannt (KRIVIT und GOOD, 1956). Im Vergleich zu anderen Kindern desselben Alters ist bei mongoloiden Kindern besonders die akute myeloische Leukämie recht häufig. Bei den akuten Leukämien mongoloider Kinder sind - abgesehen von der Trisomie 21 - Fälle mit und ohne zusätzliche Chromosomen (LAMPERT, 1967, HELLRIEGEL, 1969b) in etwa gleich großer Zahl beschrieben.

Wir selbst fanden 4 mongoloide Kinder mit Leukämie bei unseren Patienten, d.h. bei 1,6 % (2 Kinder mit ALL, 2 mit AML).

MILLER (1970) zeigt aufgrund von Erhebungen verschiedener Autoren, daß das Risiko für mongoloide Kinder (von 0 - 10 Jahren), an Leukämie zu erkranken, beträchtlich erhöht ist, nämlich zumindest um das 18-fache. WALD et al (1961) und HELLRIEGEL et al (1969b) sprechen von einer 20-fachen Gefährdung. Unter 1.263 Leukämiekindern hatten 14 Kinder Mongolismus (= 1,1 %) (FRAUMENI, 1971). MILLER (1963) fand fast die gleiche Häufigkeit (1 %).

Häufigkeit der ALL und der übrigen Leukämie-Formen im Kindesalter

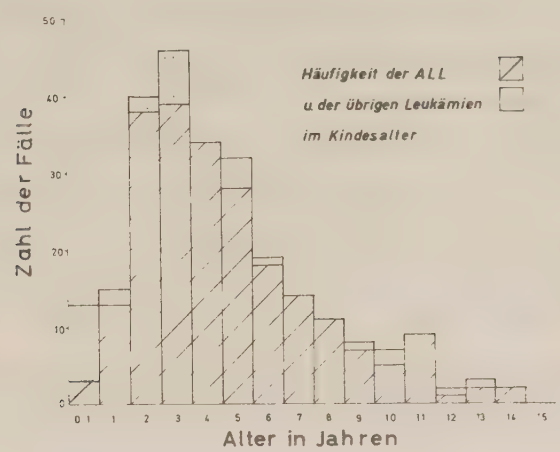

Abb. 1: Altersverteilung der in der Dr. v. Hauner'schen Universitäts-Kinderklinik München beobachteten Patienten mit Leukämie (1940 - 1971)

Bei Kindern im Säuglingsalter (unter 1 Jahr) herrschte der myeloische sowie monozytäre Typ vor. Von den 30 Fällen mit akuter myelo-monozytärer Form hatten 10 beim Auftreten der Erkrankung das erste Lebensjahr noch nicht vollendet. Die ALL trat erst danach, im 2. Lebensjahr, gehäuft auf. Ihr Altersgipfel war zwischen dem 3. und 5. Lebensjahr; mit zunehmendem Lebensalter nahm die ALL dann ab, mit nochmaligem kleinen Gipfel im 12. Lebensjahr.

Bei allen weißrassigen Völkern ist ein hoher Altersgipfel der akuten Leukämien zwischen dem 3. und 5. Lebensjahr festzustellen (AMBS, 1966; CUTLER, 1967); in England seit 1920, in den USA seit 1940 (BURNET, 1958), während ein ähnlicher Altersgipfel bei farbigen Kindern der USA und in Japan bis vor kurzer Zeit vermißt wurde (COURT BROWN et al., 1961; STARK et al., 1966). In den letzten Jahren findet man allerdings auch bei diesen Kindern einen kleinen Altersgipfel mit 3 und 4 Jahren (FRAUMENI et al., 1967 b). Ob diese Kinder lange Zeit "leukämie-begünstigenden Faktoren" nicht ausgesetzt waren (COURT BROWN, 1961) oder solchen Faktoren gegenüber jetzt erst empfindlich werden, ist nicht geklärt. SLOCUMB (1963) meint, der Altersgipfel käme durch ein Abnehmen der Leukämien bei Kindern unter 3 Jahren zustande, vielleicht ist das Auftreten des Gipfels aber auch nur Ausdruck einer verbesserten Diagnosestellung und Berichterstattung (FRAUMENI, 1967a).

Darüber hinaus wird ein dem unsrigen 2. kleinen Gipfel vergleichbarer Altersgipfel im 11. Lebensjahr bei Knaben gefunden, sowie auch ein Vorherrschen des myeloischen bzw. monozytären Typs im 1. Lebensjahr (FRAUMENI et al., 1971)

Alter der Mütter

Von den an Leukämie erkrankten Kindern war in 243 Fällen das Alter der Mutter bekannt: Hiervon waren 13 Mütter (= 5,4 %) bei Geburt des später an Leukämie erkrankten Kindes über 4o Jahre alt. Vergleichsweise verzeichnete das statistische Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland, daß

im Jahre 1967	2,9 % der Mütter
im Jahre 196o	3,2 % der Mütter
im Jahre 1953	3,9 % der Mütter

bei Geburt ihrer Kinder über 4o Jahre alt waren.

Viele Autoren (STEWART et al., 1958, MANNING et al., 1957 und MAC MAHON et al., 1962) weisen darauf hin, daß das Risiko, an Leukämie (wie auch an Mongolismus) zu erkranken, mit zunehmendem mütterlichen Alter wächst. Bei einer durchschnittlichen Leukämiehäufigkeit der bis zu 15 Jahre alten Kinder von 3,15 pro 1oo.ooo Einwohner des US-Staates Michigan in den Jahren 195o - 1964 war dieser Faktor mit 2,67 bei Kindern, deren Mutter bei Geburt unter 2o Jahre alt war, erniedrigt und mit 4,35 bei den Kindern deutlich erhöht, deren Mutter 4o Jahre und älter zur Zeit der Geburt war (STARK und MANTEL, 1966). FASAL [x], (1971) fand zwar auch mit steigendem mütterlichen Alter eine leicht erhöhte Leukämiehäufigkeit, aber gerade in seiner ältesten Gruppe, nämlich bei Müttern über 4o Jahre, war das Risiko geringer als in allen anderen Altersgruppen.

---

[x] s. Anhang Literaturverzeichnis

Geburtenreihenfolge

Bei 245 Leukämiepatienten konnten wir die Geburtenreihenfolge aus den Krankenblättern feststellen.

Tabelle 3: GEBURTENREIHENFOLGE VON 245 LEUKÄMIEPATIENTEN DER VON HAUNER'SCHEN UNIVERSITÄTS-KINDERKLINIK MÜNCHEN UND VERGLEICHSZAHLEN AUS DEM STATISTISCHEN JAHRBUCH FÜR DIE BRD

Geburten-reihenfolge	Leukämiekinder	Bundesrepublik Deutschland 1967	1960	1953
1. Kind	105 (= 43 %)	40 %	42 %	43 %
2. Kind	79 (= 32 %)	32 %	30 %	30 %
3. Kind	39 (= 16 %)	15 %	15 %	14 %
≥4. Kind	22 (= 9 %)	13 %	13 %	13 %

Kinder mit hoher Geburtenreihenfolge (4. Kind oder noch darüber) sind in geringerem Maße von Leukämie bedroht, während es so scheint, als ob Erstgeborene etwas gefährdeter sind.

STEWART (1956) und MAC MAHON (1962) beobachteten mehr als verhältnismäßig erwartet "Erstgeborene unter Leukämiekindern". Bei einer durchschnittlichen Leukämiehäufigkeit der bis zu 15 Jahre alten Kinder von 3,15 pro 100.000 Einwohner in Michigen (1950 - 1964) war dieser Faktor mit 3,32 bei Erstgeborenen erhöht und mit 2,80 bei Kindern, die mindestens als 5. Kind geboren wurden erniedrigt (STARK und MANTEL, 1966). Dieser "birth-order-effect" wird nur bei Kindern gefunden, die älter als 4 Jahre sind (AGER, 1965). FASAL[x)] (1971) fand dagegen keinen Zusammenhang der Geburtenreihenfolge und einem unterschiedlichen Risiko, an Leukämie zu erkrenken.

x) s. Anhang Literaturverzeichnis

M o n a t s v e r t e i l u n g :

Tabelle 4 : MONAT BEI KRANKHEITSAUSBRUCH

Monat bei Diagnose der Leukämie	255 Leukämiekinder (0- 15 Jahre) der Uni.-Kinderklinik München	1.539 Leukämiepatienten (0 - 19 Jahre) von England und Wales (LEE, 1962)
Januar	16	125
Februar	16	104
März	34	119
April	28	127
Mai	22	141
Juni	25	166
Juli	19	128
August	24	152
September	15	121
Oktober	22	123
November	17	98
Dezember	17	135

In den Wintermonaten November - Februar einschließlich wurden in der Dr.von Hauner'schen Kinderklinik München jeweils nur 16 und 17 Kinder mit Leukämie diagnostiziert, in den Frühlingsmonaten März/April jedoch 34 bzw. 28 Fälle.

LEE (1962) stellte eine Häufung des Krankheitsausbruchs im Sommer, besonders im Juni, fest. FRAUMENI (1963) und BAILAR (1964) konnten jedoch keine Abhängigkeit zwischen einer bestimmten Jahreszeit und dem Auftreten der Krankheit aufdecken.

F a m i l i e n - A n a m n e s e :

Eigene Beobachtungen:

Tabelle 5: FAMILIÄRE BELASTUNG BEI KINDERN MIT LEUKÄMIE

Krankheit	Eltern oder Geschwister	Verwandte 2. oder 3. Grades
Leukämie	1	5
Lymphosarkom	-	2
Blutkrankheiten unklarer Genese	4	2

Nur in 5 % aller Fälle war eine Blutkrankheit in der Verwandtschaft bekannt. Bei einem Kind wurde Blutverwandtschaft in der Familie gefunden - zwei Großeltern waren Geschwister. Von 32 Kindern war bekannt, daß in der näheren Verwandtschaft (meistens bei den Großeltern) bösartige Geschwülste aufgetreten waren.

In einer Untersuchung 1.274 Verwandter von 24 Leukämiekindern im Vergleich zu einer etwa gleich großen Kontrollgruppe verneinten Mc CULLOUGH et al., 1968, ein gehäuftes familiäres Auftreten der Krankheit. Mc PHEDRAN und Miterbeiter (1969) berichten hingegen gehäuftes Vorkommen der Leukämie in zwei verschiedenen Familien und von einem Haus, in dem 4 Personen in 17 Jahren an Leukämie erkrankten.

Viruskrankheit vor Krankheitsausbruch

Die Hypothese der Virusätiologie von Leukämien wird immer wieder diskutiert (AMBS, 1966), sie leitet sich von Beobachtungen von Leukämien bei Tieren ab. Bei Hühnern und Mäusen mit Leukämie können Viruspartikel stets elektronenmikroskopisch nachgewiesen werden. Erstmals konnten auch bei einem Säugling mit Leukämie herpesartige Viruspartikel elektronenmikroskopisch nachgewiesen werden (LAMPERT, 1970). Vielleicht ist die Veränderung nach einer schweren Viruserkrankung, wie z.B. Masern, unspezifischer Natur, d.h. eine Schwächung der Abwehrlage des Wirtes. Bei unseren Fällen mit Leukämien ging allerdings nur 33-mal (= 13 %) eine Viruskrankheit dem Krankheitsausbruch voraus. Wir berücksichtigten nur solche Virusinfektionen, die innerhalb von 3 Monaten vor Leukämiediagnose auftraten. Meist gingen bei diesen Fällen die letzten Erscheinungen der Viruskrankheit in erste Leukämiesymptome (wie Blässe, Abgeschlagenheit etc.) fließend ineinander über. Masern traten mit 11 und Mumps mit 9 Fällen in den Vordergrund. Während der Leukämiebehandlung wurden von uns in 13 Fällen Viruskrankheiten interkurrent (Varicellen 10-mal) beobachtet.

B - BEHANDLUNGSFORTSCHRITTE DER LEUKÄMIE BEI KINDERN IN DEN LETZTEN 30 JAHREN

Überlebenszeit bei ALL im Kindesalter früher und heute

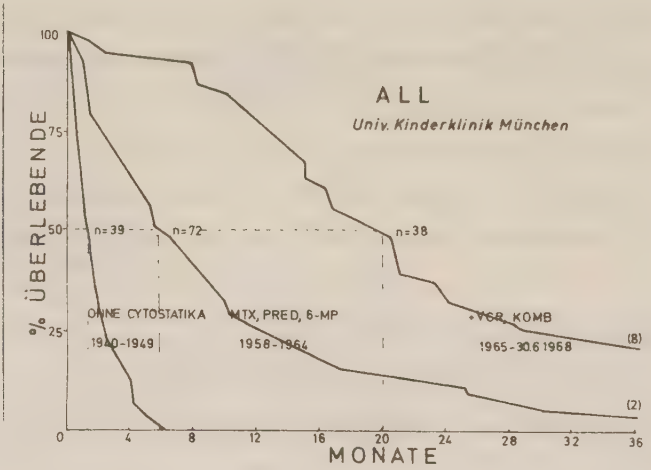

Abb. 2: Überlebenszeit bei ALL

Die Patienten mit ALL wurden in 3 Gruppen eingeteilt, um zu veranschaulichen, daß die Überlebenszeit deutlich abhängig von der cytostatischen Therapie war.

Die früheste Gruppe umfaßt 39 Kinder, die im Zeitraum von 1940 - 1949 erkrankten. In dieser Zeit wandte man Bluttransfusionen schon vielfach an, und zuweilen versuchte man durch Arsenkuren den progredienten Verlauf der Krankheit zu verhindern. Eine wirkungsvolle Chemo-

therapie gab es jedoch noch nicht; die Überlebenszeit war dementsprechend kurz und betrug durchschnittlich nur 6 Wochen (siehe Abb. 2).

Eine zweite Gruppe, bestehend aus 72 Kindern, erkrankte zwischen 1958 - 1964 einschließlich. Bei ihnen wurde Amethopterin, 6-Mercaptopurin und Prednison therapeutisch angewendet, allerdings noch ungenügend dosiert und hintereinander gegeben. Ihre Überlebenszeit stieg auf 6 Monate. Aus dieser Gruppe hat ein Patient bis heute (schon 9 Jahre lang) überlebt, er kann als geheilt angesehen werden.

Aus Gründen der besseren Kurvendarstellung konnte die dritte und jüngste Gruppe nur den Zeitraum vom 1.1.1965 - 3o.6.1968 mit 38 Kindern umfassen. Durch die routinemäßige Anwendung von Vincristin^{R} und der übrigen Cytostatika in Kombinationen hat sich die mittlere bisher überschaubare Überlebenszeit auf inzwischen 2o Monate erhöht. Aus dieser Gruppe haben 3 Patienten die 5-Jahres-Grenze schon überschritten, einer davon ist frei von jeglichen Leukämiezeichen und kann damit ebenfalls als geheilt betrachtet werden. 4 weitere Kinder aus dieser letzten Gruppe leben heute schon länger als 3 Jahre nach Ausbruch der Krankheit.

Eine weitere Anzahl (43) Kinder mit ALL, die vom 1.7.1968 - 3o.6.1971 diagnostiziert wurden und von denen über die Hälfte lebt, konnten in diesem Zusammenhang nicht berücksichtigt werden, da über den weiteren Krankheitsverlauf noch keine endgültige Aussage gemacht werden kann.

L a n g z e i t r e m i s s i o n e n ,
H e i l u n g e n

Langzeitremissionen über 3 Jahre hinaus zeigten 8 Kinder mit ALL (s. Tabelle 7). Zwei dieser Patienten erfüllen die Bedingungen der 5-Jahres-Heilungen (Definition s.o.). Bei beiden ist die Therapie abgesetzt, und die Kinder sind frei von Leukämiezeichen. Zwei weitere Patienten haben die 5-Jahres-Überlebensgrenze schon überschritten, bei dem einen trat jedoch 1969 ein ZNS- und 197o ein Hodenbefall auf; bei dem anderen ist seit einiger Zeit die Leber erneut tastbar. Ein Mädchen, bei dem die Therapie inzwischen ebenfalls abgesetzt werden konnte und das sich seit 4 Jahren in Remission befindet, war von Anfang an ohne jeglichen extramedullären Organbefall.

Tabelle 6 : ÜBER 3 JAHRE DAUERNDE KNOCHENMARK-REMISSIONEN BEI 8 KINDERN MIT AKUTER LYMPHOBLASTISCHER LEUKÄMIE

Patient	Therapie-Beginn	Therapie-Ende	Leukozyten/mm^3 vor Therapie	Extramedullärer Organbefall
W.D. ♂ 4 J.	8.11.62	27.4.71	2.8oo	Leber, Milz, Lymphknoten, Hoden (1965)
K.P. ♂ 2 9/12 J.	27.8.65	11.9.7o	5.1oo	Leber, Milz, Lymphknoten
A.H. ♀ 2 5/12 J.	16.6.66	29.5.7o	2.9oo	Lymphknoten
F.K.[x] ♂ 4 2/12 J.	23.7.66			Leber, Milz, Lymphknoten, ZNS (1969), Hoden (197o)
B.L.[xx] ♀ 6 J.	5.6.67	12.11.7o	3.4oo	0 !
E.S. ♀ 8 J.	14.7.67		14.ooo	Leber, Milz, Lymphknoten
W.D. ♂ 11 3/12 J.	18.7.67	3.12.69	28.6oo	Leber, Milz, Lymphknoten
B.H. ♀ 6 7/12 J.	2o.6.68		9.2oo	Leber, Milz, Lymphknoten, ZNS (197o)

X) Erstbehandlung durch Prof. J. Bernard, Paris

xx) Erstbehandlung durch Dr. H.J. Scheppe, München

Darstellung der Wirksamkeit der Chemotherapie an einem Beispiel demonstriert

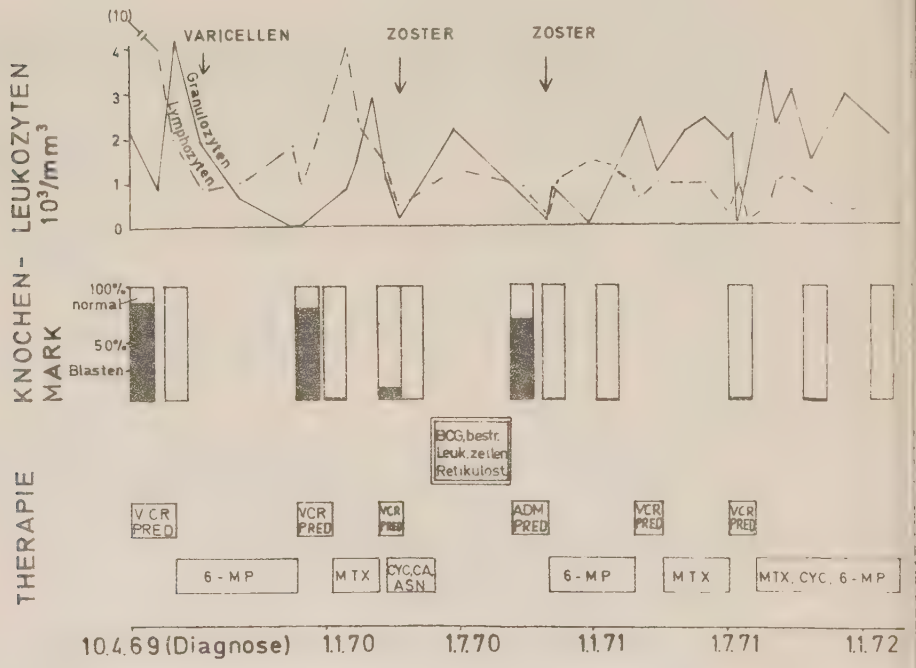

Abb. 3: Verlauf einer ALL (J.H., männlich, bei Diagnosestellung am 1o.4.1969 2 1/4 Jahre alt)

ADM = Adriamycin, ASN = L-Asparaginase, CA = Cytosinarabinosid, CYC = Cyclophosphamid, 6-MP = 6-Mercaptopurin, MTX = Methotrexat ^{R}, PRED = Prednison, VCR = Vincristin ^{R}

Mittels der Chemotherapie war es möglich, die Blasten im Knochenmark bei Ausbruch der Krankheit und bei zwei nachfolgenden Rezidiven erfolgreich zu bekämpfen. Im Sommer 197o wurde das Kind in Paris ausschließlich mit wöchentlichen Skarifizierungen der Haut mit BCG-Vaccine, Coryne-

bakterium parvum i.m. (Reticulostimuline) und bestrahlten Leukämiezellen s.c. behandelt; diese Therapie wurde nach der Rücküberweisung hier in München fortgeführt. Nach dreimonatiger Behandlung mit dieser "Immunotherapie" erlitt das Kind im September 1970 bereits ein volles Knochenmarkrezidiv. Die daraufhin sofort wieder einsetzende Chemotherapie erzwang eine Remission, die nun schon 16 Monate anhält.

Aus dem Verlauf kann man weiterhin erkennen,

1) daß bei chemotherapeutisch bedingtem Lymphozytenabfall unter 500/mm^3 Zoster auftreten kann (bei vorausgegangener Varicelleninfektion)
2) daß eine intensive Dauerchemotherapie mit mehreren Medikamenten so eingestellt werden kann, daß die Granulozyten zwischen 2.000 und 3.000/mm^3 und die Lymphozyten um 1.000/mm^3 liegen,
3) daß es mit dieser Therapie gelingt, auch nach drei Leukämieschüben eine bis jetzt schon fast 1 1/2 Jahre anhaltende Langzeitremission zu erzielen.

B C G - I m p f u n g , T u b e r k u l o s e

Wir fanden 8 BCG-geimpfte unter 77 Kindern mit Leukämie, die zwischen 1967 und 1971 diagnostiziert wurde. Aus früheren Krankenblättern konnten 4 Kinder mit aktiver Tuberkulose bei gleichzeitiger Leukämie herausgesucht werden.

Prognose des Krankheitsverlaufs in Abhängigkeit zur Anfangs-Leukozytenzahl

Bei 170 Kindern mit ALL war die Leukozytenzahl vor Therapiebeginn bekannt.

Tabelle 7 : LEUKÄMIEVERLAUF IN ABHÄNGIGKEIT VON DER LEUKOZYTENZAHL VOR THERAPIEBEGINN

Therapie	Leukozytenzahl (/mm³) vor Therapie unter 10.000	10.000-99.999	über 100.000
Kinder ohne Cytostatikatherapie	21	11	4
Kinder mit Cytostatika behandelt	68	47	19
von den mit Cytostatika Behandelten leben noch	16 (= 24 %)	13 (= 28%)	1 (= 5%)

Von den mit Cytostatika behandelten Kindern, die vor Therapiebeginn eine Leukozytenzahl von über 100.000/mm³ hatten, lebt von 19 nur noch eines. Von denen mit einer Leukozytenzahl von unter 100.000/mm³ leben noch 29 von 115 Kindern.

ZNS-Leukämie

Die ersten Fälle von ZNS-Leukämie wurden von uns erst seit 1960 beobachtet. In dem Zeitraum von 1960 - 1970 wurde bei 34 der ALL-Patienten (= 25 %) eine Leukämie des Zentralnervensystems diagnostiziert.

T o d e s u r s a c h e n

Bei 92 Kindern konnten wir aus den Krankengeschichten die Todesursache ersehen:

Tabelle 8 : TODESURSACHEN BEI LEUKÄMIEKINDERN

Todesursachen	1940 - 1964 (47 Kinder)	1965 - 30.6.1971 (45 Kinder)
Blutungen	40	22
Staphylokokken	3	6
Streptokokken	1	1
Pyocyaneus	-	3
Coli	-	4
Proteus	1	2
Candida albicans	-	2
Virusinfekt	2	5

Bis 1965 waren massive Blutungen (im Hirn und im Darm besonders häufig) die weitaus verbreitetste Todesursache, demgegenüber unbeherrschbare Infektionen im Hintergrund blieben. Seit 1965 hat sich dieses Verhältnis geändert. Überwog früher die Blutung die Infektion um das 5-fache, so ist heute letztere schon häufiger geworden.

Neben einer Strahlen- und Chemotherapie ist eine gezielte intensive antibiotische bzw. antimykotische Therapie bei allen leukämiekranken Kindern von größter Bedeutung. "Waren es früher die Blutungen, so sind es heute die Infektionen, woran diese Kinder sterben" (BURGESS et al., 1969).

D I S K U S S I O N

(ZU HAUPTTEIL B)

M i t t l e r e Ü b e r l e b e n s z e i t ,
5 - J a h r e s - H e i l u n g e n

Die Zunahme der mittleren Überlebenszeit bei akuter lymphoblastischer Leukämie im Kindesalter aufgrund verbesserter Behandlungsmöglichkeiten zeigt die Tabelle 9. Von 6 Wochen in den 4oer-Jahren stieg die mittlere Überlebenszeit ständig an; heute beträgt sie nahezu 3 Jahre (PINKEL, 1971_a).

Die Erfolge verschiedener Behandlungsgruppen bei akuter lymphoblastischer Leukämie im Kindesalter im Hinblick auf die 5-Jahres-Überlebensrate sind in Tabelle 1o zusammengestellt. Man muß dabei die 5-Jahres-Überlebenszahl von der Heilrate abtrennen. Legt man die strengen Kriterien der 5-Jahres-Heilung an, also Leben frei von Leukämiezeichen ohne Therapie mehr als 5 Jahre nach Ausbruch der Krankheit, so liegt die Heilrate bei unseren inzwischen analysierbaren Patienten zwischen 4 und 5 %. Diese Heilrate ist heute jedoch durch eine verbesserte cytostatische Therapie in der Remissionserhaltungsphase sowie durch eine prophylaktische Behandlung der häufigen und prognostisch ungünstigen Leukämie des ZNS noch zu verbessern. Die höchste Rate an 5-Jahres-Heilungen erzielte mit 17 % bisher PINKEL (1971_a).

Tabelle 9: ZUNAHME DER MITTLEREN ÜBERLEBENSZEIT (Literaturübersicht)

Referenz	Therapie zur -Einleitung	Remissions- -Erhaltung	Patienten- zahl	mittlere Überlebens- zeit in Mon
1. Gruppe (1940-49) eigene Beobachtungen	-	-	39	1 1/2
Cutler, 1967a (1940-49)	-	-	194	2
Tivey, 1952	-	-	428	4
2. Gruppe (1958-64) eigene Beobachtungen	PRED, 6-MP	MTX	72	6
Freireich et al., 1963	PRED	6-MP	92	12
Frei et al., 1965	PRED, 6-MP	MTX, 6-MP	166	13
Saunders et al., 1967	PRED, 6-MP	sequential 6-MP, MTX, Cyclo, VCR	71	17
Zuelzer, 1964	PRED, 6-MP	zyklisch PRED MTX, 6-MP	175	17
3. Gruppe (1965 - 30.6.1968) eigene Beobachtungen	PRED. 6-MP MTX	6-MP, MTX, VCR	38	20
Henderson und Samaha, 1969	PRED, VCR, 6-MP, MTX	dasselbe	35	33
Pinkel, 1971a	PRED, VCR	MTX, 6-MP CYCLO, VCR, ZNS-Bestrah- lung	26	35

PRED = Prednison, MTX = Methotrexat ^{R}, 6-MP = 6-Mercaptopurin,

VCR = Vincristin ^{R}, CYCLO = Cyclophosphanid

Tabelle 10

Zunahme der 5-Jahres-Heilungen bei Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (Literaturübersicht)

PRED = Prednison, MTX = Methotrexat [R], 6-MP = 6-Mercaptopurin, VCR = Vincristin [R], CYCLO = Cyclophosphamid

REFERENZ	THERAPIE ZUR REMISSIONS- -EINLEITUNG	-ERHALTUNG	PATIENTEN- ZAHL	5-JAHRES- -ÜBERLEBEN	-HEILUNG	% HEILUNG
Gasser, 1964	PRED	MTX, 6-MP		4	3	~ 1,o
Zuelzer, 1964	PRED, 6-MP	zyklisch PRED, MTX, 6-MP	175	7	6	3,4
Lampert und Hasselbring, 1971	PRED, 6-MP, MTX	6-MP, MTX	46	4	2	4,4
Krivit et al., 197o	PRED, MTX oder 6-MP	zyklisch oder sequential MTX, VCR, PRED, CYCLO, 6-MP	229		12	5,2
Henderson und Samaha, 1969	PRED, VCR, 6-MP, MTX	dieselbe Kombination	35	2	2	5,7
Willoughby und Laurie, 1968	PRED, 6-MP	zyklisch MTX, CYCLO, 6-MP	31	3	2	6,5
Jacquillat et al.,197o	PRED, VCR	Konsolidierung, Reinduktion mit VCR, PRED, 6-MP, MTX	52	13	7	13,5
Pinkel, 1971a	PRED, VCR	MTX, 6-MP, CYCLO, VCR, ZNS-Bestrahlung	41	8	7	17,1

Ist eine zusätzliche Immunotherapie sinnvoll ?

Eine Behandlung zur Anregung der Immunabwehr des Körpers wird erst dann wirksam sein, wenn die Gesamtleukämiezellpopulation auf unter 10^5 Zellen abgesunken ist (MATHE et al., 1969). Die Notwendigkeit der anfänglichen Chemotherapie einerseits sowie die Therapieerfolge der alleinigen Chemotherapie andererseits lassen eine zusätzliche Immunotherapie fraglich erscheinen. In der Literatur wird jedoch über eine prophylaktische und therapeutische Wirkung der BCG-Impfung berichtet. In der Provinz Quebec, Kanada, wurden bei (vor Schuleintritt) BCG-geimpften Kindern (96 von 4o7.9oo) nur halb soviel Leukämiefälle beobachtet wie bei ungeimpften (191 von 341.86o) (DAVIGNON et al., 197o). KINLEN [x] (1971) hegt jedoch Zweifel gegen diese Feststellung, nachdem er die Leukämiehäufigkeit in Quebec mit der im übrigen Kanada verglichen hat.

Eine wöchentliche Skarifizierung der Haut mit BCG-Vaccine als alleiniger Therapie nach intensiver cytostatischer Anfangsbehandlung konnte die Remissionszeit gegenüber unbehandelten Kindern (nach gleicher Anfangsbehandlung) mit ALL signifikant erhöhen (MATHE et al., 1969).

Wir stehen den Erfolgen der "Immunotherapie", die sich vorwiegend auf BCG-Anwendung stützt, zweifelnd gegenüber, denn 1o % unserer Kinder, bei denen Leukämie in den letzten 5 Jahren diagnostiziert wurde, waren BCG-geimpft. 4 Kinder früherer Jahre hatten aktive Tuberkulose bei gleichzeitiger Leukämie. Immunotherapie mit BCG-Vaccine, Corynebakterium parvum und

[x] s. Anhang Literaturverzeichnis

bestrahlten Leukämiezellen bei leukämieerkrankten Kindern erscheint uns daher bei Berücksichtigung des in Abb. 3 gezeigten Verlaufs eines Falles und im Hinblick auch auf die schmerzbereitenden Prozeduren nicht angezeigt.

P r o g n o s e d e s L e u k ä m i e v e r l a u f s

- die Leukozytenzahl vor Therapiebeginn als Bezugspunkt -

Kinder mit einer Leukozytenzahl von über 100.000/mm^3 vor Therapiebeginn scheinen eine schlechtere Prognose als solche mit einer Zahl darunter zu haben (s.Tabelle 7). Auch bei unseren 8 Patienten mit Langzeitremission fand sich keiner mit einer Leukozytenzahl von über 30.000/mm^3 (s. Tabelle 6) vor Behandlungsbeginn.

CUTLER (1967$_b$) beobachtete, daß 37 Kinder in den Jahren 1950 - 1962 mit einer Anfangsleukozytenzahl von unter 4.000/mm^3 durchschnittlich 15,3 Monate nach Diagnosestellung überlebten; eine Gruppe von 34 Kindern mit einer Leukozytenzahl vor Therapiebeginn von über 100.000/mm^3 jedoch nur 3 Monate. Auch von ZUELZER's (1964) 175 Patienten hatten diejenigen mit einer Anfangsleukozytenzahl von unter 20.000/mm^3 eine doppelt hohe Lebenserwartung wie die mit einer darüberliegenden Zahl. Von seinen 44 Patienten, die zwei Jahre und länger überlebten, war nur einer mit einer Leukozytenzahl von über 20.000/mm^3 bei Krankheitsausbruch.

Behandlung der ZNS-Leukämie

Nach EVANS et al., 1970, zeigen etwa die Hälfte der Kinder mit einer ALL in der hämatologischen Remission nach durchschnittlich 9 Monaten Symptome einer ZNS-Leukämie. Unsere eigene Zahl liegt mit einem ZNS-Befall von 25 % in den Jahren 1960 - 1970 niedriger. Das läßt sich sicher teilweise damit begründen, daß eine Anzahl von Patienten in den frühen 60er-Jahren bei einer mittleren Überlebenszeit von nur einem halben Jahr gar nicht erst das Stadium der Krankheit erreichte, in dem eine Leukämie des Zentralnervensystems häufiger auftritt.

Leukämiezellen im Liquorraum haben dieselbe chromosomale Konstitution wie die ursprünglich im Knochenmark vorhandene Leukämiezellpopulation (MASTRANGELO et al., 1970), unterstreichen also den unizellulären Ursprung bzw. den metastatischen Charakter der ZNS-Leukämie. Die Konzentration der antileukämisch wirkenden Mittel ist offensichtlich infolge der Blut-Liquorschranke nicht ausreichend und erlauben daher den anfangs im Liquor bzw. an den Hirnhäuten vorhandenen wenigen Leukämiezellen eine ungehemmte Proliferation. Nur eine frühzeitig einsetzende Behandlung des Zentralnervensystems gewährt eine vollständige Vernichtung von dort befindlichen etwaigen Leukämie-

zellen. Eine Schädel-Telekobaltbestrahlung mit 5oo oder 1.2oo rd hat ein ZNS-Rezidiv nicht verhüten können (PINKEL, 1971$_b$), ebenso eine prophylaktische intrathekale Amethopterinbehandlung (MELHORN et al., 197o). Bei einer Erhöhung der prophylaktischen Bestrahlungsdosis auf 2.4oo rd Herddosis jedoch trat nur bei 4 % der Kinder eine ZNS-Leukämie auf gegenüber 51 % in der unbestrahlten Gruppe (AUR et al., 1971).

A u s b l i c k

In der Behandlung der Leukämie im Kindesalter sind große Fortschritte gemacht worden, und schon heute ist diese Krankheit bei Ausnutzung aller therapeutischen Möglichkeiten nicht mehr als unheilbar anzusehen. Die Ätiologie der Leukämie hingegen vermag weiterhin noch viele Rätsel aufzugeben.

Z U S A M M E N F A S S U N G

255 Krankengeschichten von Kindern mit Leukämie aus den Jahren 1940 - 1971 wurden ausgewertet: 221 Patienten (= 87%) hatten eine akute lymphoblastische Leukämie (ALL), 30 (= 11,4 %) eine akute myelo-monozytäre Leukämie (AML) und 4 (= 1,6 %) eine chronische myeloische Leukämie (CML). Die Altersverteilung bei der akuten lymphoblastischen Leukämie war deutlich auf die Kleinkindjahre zwischen 2 und 6 beschränkt mit dem Gipfel im 4. Lebensjahr. Ein erhöhtes Leukämierisiko ergab sich für mongoloide Kinder, Knaben; angedeutet auch für Kinder älterer Mütter und Erstgeborene. Die Analyse der Behandlungsfortschritte hob eindeutig die Wichtigkeit der Chemotherapie hervor. An einem Behandlungsbeispiel wurde die Überlegenheit der Chemotherapie im Vergleich zur "Immunotherapie" gezeigt. Die mittlere (50%-ige) Überlebenszeit betrug bei 39 unbehandelten Kindern 6 Wochen (1940 - 1949); bei 72 mit Amethopterin, Prednison und 6-Mercaptopurin in Sequenz behandelten Kindern 6 Monate (1958 - 1964) und bei 38 kombiniert chemotherapeutisch mit zusätzlich Vincristin ^{R} behandelten Kindern 20 Monate (1965 - 30.6.1968). Kinder mit einer extrem hohen Leukozytenzahl vor Therapiebeginn (von 100.000/mm^3 und darüber) hatten eine schlechtere Prognose. Über 3 Jahre dauernde Remissionen wurden bei 8 noch lebenden Patienten beobachtet; 2 davon leben jetzt

ohne Leukämiezeichen ohne Therapie 6 bzw. 9 Jahre nach Diagnosestellung. Die mittleren Überlebenszeiten sowie die 5-Jahres-Heilraten aus der Literatur wurden verglichen. In 25 - 5o % aller Fälle muß mit einem ZNS-Befall gerechnet werden, eine ZNS-Bestrahlung nach PINKEL wird diskutiert und empfohlen.

L I T E R A T U R

1) Ager, E.A., L.M.Schuman, H.M. Wallace, A.B.Rosenfield, W.H.Gellen: An epidemiologic study of childhood leukemia. J.Chronic Dis.18 (1965), 113.

2) Ambs, E.: Leukämie Probleme - Erforschung ätiologischer Faktoren. Med.Welt 17 (1966), 411.

3) Ambs,E.,E.Jensen: Über die Häufigkeit von Leukämie und verwandten Erkrankungen. MMW 32 (1970), 1449.

4) Aur, R., O.Hustu, M.Verzosa, J.Simone: A comparative study of "prophylactic" craniospinal irradiation in 94 children with acute lymphotic leukemia (ALL). Proc.Amer.Cancer Res. 12 (1971), 5.

5) Bailar Jc III, Jm. Gurian: Month of birth and cancer mortality. J. Nat. Cancer Inst.33 (1964), 237.

6) Bühler, M., R.Landolt: Kongenitale Leukämie. Helv. Paed. Acta 25 (1970), 176.

7) Burgess, M.A., C.C. De Gruchy: Septicaemia in acute leukemia. Med. J. Austr. 1 (1969), 1113.

8) Burnet, M: Leukemia as a problem in preventive medicine. New Eng. J.Med. 259 (1958), 423.

9) Court Brown, W.M., R. Doll: Leukemia in childhood and young adult life. Trends in mortality in relation to aetiology. Brit. Med. J. 5231 (1961), 981.

10) McCullough, J.J., W.T.Korobkin, W.Krivit: Genetics in acute lymphatic leukemia in childhood. Ann.N.Y. Acad. Sci. 155 (1968), 777.

11) Cutler, S.J., L.Axtell, M.Heise: Ten Thousand Cases of Leukemia: 1940 - 62. J.Nat.Cancer Inst.39 (1967_a), 993.

12) Cutler, S.J., M.Heise, H.Eisenberg: Childhood leukemia in Connecticut 1940 - 62. Blood 30 (1967_b), 1.

13) Davignon, L., P.Lemonde, P.Robillard, A.Frappier: B.C.G. vaccination and leukemia mortality. Lancet II. (1970), 638.

14) Evans, A.E., E.S.Gilbert, R. Zandstra: The increasing incidence of central nervous system leukemia in children. Cancer 26 (1970),404.

15) Fraumeni, J.F., Jr.: Seasonal variation in leukemia incidence. Brit. Med. J. 5369 (1963), 1408.

16) Fraumeni, J.F., Jr., R.W.Miller: Leukemia mortality: Downturn in rates in the United States. Science 155 (1967a), 1126.

17) Fraumeni, J.F., Jr., R.W.Miller; Epidemiology of human leukemia: Recent observations. J.Nat.Cancer Inst. 38 (1967b), 539.

18) Fraumeni, J.F., Jr., M.D.Manning,W.J.Mitus: Acute Childhood Leukemia: epidemiology study by cell type of 1263 cases at the Children's Cancer Research Foundation in Boston, 1947-65. J.Nat.Cancer Inst. 46 (1971), 461.

19) Frei, E.III, M.Karon, R.H. Levin: The effectivness of combinations of antileukemia agents in inducing and maintaining remission in children with acute leukemia. Blood 26 (1965), 642.

20) Freireich, E.J., E.Gehan, E.Frei III: The effect of 6-mercaptopurine on the duration of steroid-induced remissions in acute leukemia: A model for evaluation of other potentially useful therapy. Blood 21 (1963), 699.

21) Gaillard, L., C.Mouricuand, D.Delphin, J.Brugière: Leucoses et réticuloses histiomonocytaires aigues congénitales. A propos de 3 observations. Sem.Hôp. Paris 37 (1961), 255.

22) Gesser, C.: Langdauernde Remissionen akuter Leukämien im Kindesalter. Med. Klin. 59 (1964), 785.

23) Hellriegel, K.P., R.A.Pfeiffer: Die Bedeutung der Chromosomenanalyse für die Differentialdiagnose von Leukosen im Kindesalter. Pädiat.prax. 8 (1969a), 545.

24) Hellriegel, K.P., R.A.Pfeiffer, R.Seiler, Ch.Schütz,H.J.Rickers: Mongolismus und Leukämie. Klinisch und zytogenetische Befunde bei 4 mongoloiden Kindern mit Leukämie. Münch.Med.Wsch. 29 (1969b),1522.

25) Henderson, E.S., R.J.Samaha: Evidence that drugs in multiple combinations have materially advances the treatment of humen malignancies. Cancer Res. 29 (1969), 2272.

26) Hossfeld, D.K., A.A.Sandberg: Das Philadelphia Chromosom. Klin. Wschr. 48 (197o), 1431.

27) Jacquillat, Cl., M.Weil, J.Tanzer, A.Bussel, J.P.Loisel, A.Goguel, G.Schaison, Y.Nejeau, M.Goudemand, M.Seligman, M.Boiron, J.Bernard: Les très longues rémissions complètes des leucémies aigues. A propos de 65 observations des leucémies aigues dont la durée a dépassé 4 ans. Presse méd. 78 (197o), 253.

28) Krivit, W., R.A.Good: The simultaneous occurence of leukemia and mongolism. A.M.A.J.Dis. Child 91 (1956), 218.

29) Krivit, W., G.Gilchrist, E.G.Beatty: The need for chemotherapie after prolonged complete remission in acute leukemia of childhood. J.Pediat. 76 (197o), 138.

3o) Lampert, F.: D N S (Feulgen)- und Chromosomenuntersuchungen bei Mongolismus mit akuter Leukämie. Klin.Wschr. 45 (1967), 512.

31) Lampert, F.: Kerntrockengewicht, DNS-Gehalt und Chromosomen bei akuten Leukämien im Kindesalter. Virchows Arch.path. Anat. 1 (1968), 31.

32) Lampert, F.: Virusartige Partikel in den Leukämiezellen eines Säuglings: Elektronenmikroskopischer Vergleich mit Herpes simplex-Virus. Klin.Wschr. 48 (197o), 737.

33) Lee, J.: Seasonal variation in the clinical onset of leukemia in young people. Brit.med.J. 1 (1962), 1737.

34) Mac Mahon, B., V.A.Newill: Birth characteristics of children dying of malignat neoplasms. J.Nat.Cancer Inst. 28 (1962), 231.

35) Manning, M.D., B.E.Caroll: Some epidemiological aspects of leukemia in children. J.Nat.Cancer Inst. 19 (1957), 1o87.

36) Mastrangelo, R., W.W.Zuelzer, P.S.Ecklung, R.J.Thompson: Evidence for metastatic origin of meningeal leukemia. Blood 35 (1970), 227.

37) Mathé, G., J.L.Amiel, L.Schwarzenberg, M.Schneider, A.Cattan, J.R.Schlumberger, M.Hayat, F.De Vassal: Active immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia. Lancet I (1969), 697.

38) Melhorn, D., K.S.Gross, B.J.Fisher, A.J.Newman: Studies on the use of "prophylactic intrathecal amethopterin in childhood leukemia. Blood 36 (1970), 55.

39) Miller, R.W.: Down's syndrome (mongolism), other congenital malformations and cancer among the sibs of leukemia children New Eng. J.Med. 268 (1963), 393.

4o) Miller, R.W.: Neoplasia and Down's syndrome. Ann. N.Y. Acad. Sci. 171 (1970), 637

41) Mc Phedran, P., C.W.Heath: Multiple cases of leukemia associated with one house. J.Amer. Med.Ass. 209 (1969), 13.

42) Mc Phedran, P., C.W.Heath, Jr., J.Lee: Patterns of familial leukemia. Cancer 24 (1969), 2.

43) Pierce, W.E.: Leukemia in the newborn infant. J.Pediat. 54 (1959), 691.

44) Pinkel, D.: Five-year-follow-up of "total therapy" of childhood lymphocytic leukemia. J. Amer. Med. Ass. 216 (1971a), 648.

45) Pinkel, D., K.Hernandez, I.Borella, C.Holton, R.Aur, C.Sonov, C.Pratt: Drug dosage and remission duration in childhood lymphocytic leukemia. Cancer 27 (1971b), 247.

46) Sandberg, A.A., N.Takagi, T.Sofumi, I.H.Crosswhite: Chromosomes and causation of human cancer and leukemia. Cancer 22 (1968), 1268.

47) Saunders, E.F., E.Kander, A.M.Meuer: Sequential therapy of acute leukemia in childhood. J. Pediat. 7o (1967), 632.

48) Slocumb, J.C., B.Mac Mahon: Changes in mortality rates from leukemia in the first five years of life. New Eng. J.Med. 268 (1963), 922.

49) Stark, C.R., A.Oleinick: Urban or rural residence and histologic type distribution in 21.000 childhood leukemia deathes in the United States, 1950 - 1959. J.Nat. Cancer Inst. 37 (1966),369.

50) Stark, C.R., N.Mantel: Effects of maternal age and birth order on the risk of mongolism and leukemia. J. Nat. Cancer Inst. 37 (1966), 687.

51) Stewart, A., J.Webb, D. Hewitt: A survey of childhood malignancies. Brit.Med. J. 1 (1958), 1495.

52) Tivey, H.: Prognosis for survival in the leukemias of childhood. Pediatrics 10 (1952), 48.

53) Turkson, E.O.: Panmyelopathie und Leukämie im Krankengut der Univ.-Kinderklinik Heidelberg 1919 - 1964. Inaug. Diss. Heidelberg, 1966.

54) Wald, N., H.W.Borges, C.C.Li, J.Turner, M.C.Harnois: Leukemia associated with mongolism. Lancet I (1961), 1228.

55) Werner, W.: Die angeborene Leukose des Menschen. Frankf. Z. Path. 75 (1966), 228 .

56) Willoughby, M.L.N., H.C.Laurie: Cyclic chemotherapy in childhood acute leukemia. Arch. Dis. Childh. 43 (1968), 187.

57) Zuelzer, W.W.: Implications of long-term-survival in acute stem cell leukemia of childhood treated with composite cyclic therapy. Blood 24 (1964),477.

Anhang:

58) Fasal, E., W.Jackson, M.R.Kleuber: Birth Characteristics and Leukemia in childhood. J.Nat.Cancer Inst.47 (1971), 501.

59) Kinlen, L.J., M.C. Pike: BCG Vaccination and leukemia - Evidence of Vital Statistics. Lancet II (1971), 398.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. F. Lampert gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des interessanten Themas und die oftmalige freundliche Unterstützung bei der Ausarbeitung.

Lebenslauf

Als Sohn des Ingenieurs Heinz Hasselbring und seiner Ehefrau Irma wurde ich am 8. März 1947 in Lübeck geboren.

Nach der Einschulung Ostern 1953 war ich von 1957 - 1966 Schüler der Bismarckschule in Hannover, von der ich im September 1966 mit dem Reifezeugnis entlassen wurde.

Im Wintersemester 1966/67 studierte ich in Göttingen an der Georg-August-Universität Zoologie. Zum Sommersemester 1967 wechselte ich das Studienfach und studiere seitdem Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, wo ich im Frühjahr 1968 bzw. Herbst 1969 mein Vorphysikum bzw. Physikum ablegte; hier werde ich auch voraussichtlich im Herbst 1972 das Staatsexamen antreten.